Aus der medizinischen Poliklinik der Universität Breslau
Leiter: Prof. Dr. A. Bittorf

Die Brugsche Intrakutanreaktion mit 1% Ferricyankali und ihre Bedeutung zur Differenzierung der Ikterusformen

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der hohen medizinischen Fakultät
der Friedrich-Wilhelm-Universität
zu Breslau

vorgelegt von

Maximilian Nicolai
aus Breslau

1931

Druck: Buchdruckerei und Verlag Becker & Bärhold, Breslau 6

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung
der medizinischen Fakultät der Universität Breslau
Referent: Professor Dr. Bittorf

Meinem hochverehrten Lehrer

Herrn Professor Dr. Bittorf

in Dankbarkeit gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543114_0058

Inhalt.

Teil I.

Die Brugsche Intrakutanreaktion

Seiten

Einleitung . . . . . 6— 7

Klinische Ergebnisse . . . . . 8—14

Experimentelle Untersuchungen . . . . 15—18

Literaturreferat . . . . . 18—19

Teil II.

Ikterus und Eisenstoffwechsel . . . . . 20—26

Teil I.

Kürzlich erregte die Angabe von Prof. Theodor Brugsch in Halle großes Aufsehen, bei hepatozellulärem, oder, wie Brugsch sagt, bei acholeretischem Ikterus Eisen in der Haut durch Blaureaktion mit 1% intrakutan gespritztem Ferricyankali nachgewiesen zu haben, und damit zu Differentialdiagnose des Ikterus eine ganz neue Leberfunktionsprüfung, die sofort in der Praxis anzustellen sei, gefunden zu haben. Diese Reaktion ist bereits in sein neues Lehrbuch der inneren Medizin hereingekommen, auch in der letzten Auflage des Matthes'schen Lehrbuches der Differentialdiagnose wird sie versuchsweise empfohlen. Es soll durch diese Hautreaktion ein Ikterus infolge Leberzellschädigung von einem reinen Stauungsikterus, wie von einem hämolytischen Ikterus abzugrenzen sein. Diese Behauptung greift tief in unsere theoretischen Vorstellungen von Entstehung und Wesen des Symptoms Hautikterus ein, denn in der ersten Mitteilung in der deutschen medizinischen Wochenschrift glaubte Brugsch, durch seine Hautreaktion einen dermatogenen Ikterus infolge lokalen Blutabbaus nachgewiesen zu haben, der eben durch das Vorhandensein von zweiwertigem Eisen bewiesen sein sollte. Dieser dermatogene Blutabbau sollte seine Ursache in Insuffizienz der Leber für Gallenfarbstoffbildung und Blutabbau haben. In einer späteren Mitteilung in der medizinischen Klinik schränkt Brugsch diese Behauptung ein und meint, das durch die Reaktion erwiesene Eisen stamme nur zu einem kleinen Teil aus lokalem Blutabbau, zum größeren Teil aber aus der Leber, in der es wegen Ausscheidungsinsuffizienz, wie das Bilirubin, in die Blutbahn ausgeschwemmt werde. Die Haut soll also das Eisen nur speichern. Konsequenterweise wird auch eine Vermehrung des Eisens im Blutserum behauptet. Auch in dieser Mitteilung bleibt Brugsch bei der Meinung, daß über allem Zweifel stünde, daß die Blaureaktion nicht eine Gallenfarbstoffreaktion sei, sondern eine Eisenreaktion. Auch in verschiedenen kleineren Mitteilungen und Entgegnungen wird eine andere Deutung der Blaureaktion abgelehnt. Weiter stellt Brugsch in dem schon erwähnten Aufsatze eine neue Klassifikation des Ikterus auf Grund von Farbnuancen auf, mit der sich besonders französische Autoren

auseinandersetzten. Rötlich-gelber Hautikterus, Rubinikterus, soll ein Bilirubinikterus sein und wegen des Mangels an weiteroxydierten Produkten des Bilirubins Ausdruck der reinen Leberzellschädigung sein. Außerdem soll bei diesem acholeretischen Ikterus noch ein brauner Farbton dabei sein, der nach seinen Überlegungen nur Eisen sein könne. Der kanariengelbe Ikterus soll Biliverdinikterus und Ausdruck einer Gallenstauung sein. Flavinikterus soll auf anhepatisch gebildetes — indirekte Hijmans van den Bergh Reaktion gebendes — Bilirubin zurückzuführen sein und z. B. Ausdruck eines hämolytischen Ikterus sein. Melasikterus soll Ausdruck eines Ikterus im kachektischen Stadium, der Melasfarbstoff nicht mit Sicherheit auf Gallenfarbstoff zurückzuführen sein.

Die Brugsche Behauptung, bei acholeretischem Ikterus in der Haut Ferroeisen vermehrt nachweisen zu können, geht auf seine Annahme zurück, daß die Leber die beiden Spaltprodukte des Blutabbaus in quantitativ entsprechendem Verhältnis, also etwa 1 : 10, ausscheide. Diese Behauptung geht auf frühere Versuche von Brugsch-Irger zurück. Diese Vermutung liegt ja nahe, wenn man bedenkt, daß die Leber der Ort der endgültigen Verarbeitung des Blutfarbstoffes ist, und man bei Blutzerfall in ihr in den Kapillaren und etwas später in den Leberzellen Eisenreaktion auftreten sieht, wie es Minkowski beschrieb. Minkowski, wie auch frühere am Eisenstoffwechsel interessierte Untersucher dachten daran, aber mußten sich alle wie Baserin, Minkowski's Mitarbeiter, vom Gegenteil überzeugen. Hamarsten gibt den Eisenquotienten der Galle mit 1,4—1,5 mg % auf 100 Bilirubin Einheiten an. Henriques und Roland fanden bei einem Choledochusfistelpatienten 0,5 mg Eisenausscheidung täglich und geben 0,08 bis 0,32 mg für 24 Std. als Durchschnittszahlen an. Doch will ich mich erst in einem zweiten Kapitel der Frage Ikterus und Eisenstoffwechsel zuwenden.

Die Nachprüfung der Brugschen Angaben über seine Intrakutanreaktion auf Ferricyankali hat nämlich zwei Aufgaben,

1. nachzuprüfen, ob sie, wie Brugsch angegeben hat, Eisen beweist und so eindeutig ist, daß sie zur praktischen Differenzierung der Ikterusformen dienen kann.

   a) werden eigene klinische Beobachtungen mitgeteilt,

   b) wird über die diesbezügliche Literatur referiert.

2. ist nachzuprüfen, ob überhaupt Eisen bei dem Zustandekommen dieser Reaktion eine Rolle spielen könne, und ob daraus ein theoretischer Hinweis auf das Schicksal der beiden Spaltprodukte des Blutabbaus bei einzelnen Ikterusformen zu gewinnen ist.

Ergebnisse bei Erwachsenen

a. positive Intrakutanreaktionen

Patient	Diagnose	Blut Bilirubin-Einheiten	Intrakutanreaktion			Ferricyankalireaktion in	
			Eintreten	Aussehen	Typ	Harn	Serum
1. R. M. 2×	Ikt. catarrh.	16.125	sofort	gleichmäßig blau	I	schnell olivgrün	
4. H. 2×	Ikt. catarrh. ak. gelbe L. A.	29.8	sofort	gleichmäßig blau	I	schnell olivgrün	
9. W. 2×	Choledoch. Verschl. d.Ca der Gallenblase	35.2	einige Minuten	hofartig blaugrün	II	schnell olivgrün	allmählich ein blaugrüner Ring
10. W. E.	Pankreaskopf-Carcinom	33.0	einige Minuten	hofartig hellbläulich	II	schnell olivgrün	allmählich dunkelolivgrün
13. A. St. 2×	Arsen Ikt.	22.5	sofort	schwach hellgrün	I ?	schnell olivgrün	allmählich olivgrün schließlich rot

Bei 1. anfangs eine negative Reaktion.

Bei 4. später (Patient starb an akuter gelber Leberatrophie) negative Reaktion, wohl Versuchsfehler.

Patient	Diagnose	Blut-Bilirubin-Einheiten	Intrakutanreaktion			Ferricyankalireaktion in	
			Eintreten	Aussehen	Typ	Harn	Serum
16. J. 2×	(akute gelbe L. A.) Ikt. catarrh.	10.8	sofort nach 10 Minuten	erst grünblau allmählich blau	I II	schnell olivgrün	allmählich schwach grauoliv
18. B. Sch.	Synthalin Ikterus	15.6	einige Minuten	gleichmäßig bläulich (lange bestehend)	I	schnell olivgrün	
17. G. B.	Stein Ikterus	12.5	nach 10 Minuten	schwach grün- bläulich, allmählich	II	schnell olivgrün	allmählich grauoliv
19. stud. F.	Ikt. catarrh.	9.6	einige Minuten	gleichmäßig schwach hellgrün	I ?	schnell olivgrün	allmählich grauoliv
20. Pr.	Coma hepaticum	14.0	sofort	blau	I	schnell olivgrün	
21. B. P.	Leberlues	20.0	schnell allmählich	grüne Reaktion hofartig, außen dunkelblaue Reaktion	I II	schnell olivgrün	allmählich olivgrün
23. G. R.	Ikt. catarrh.	10.6	schnell	grünlich	I	schnell olivgrün	

b. negative Intrakutanreaktionen bei Erwachsenen

Patient	Diagnose	Grad	Ferricyankalireaktion in		
			Harn	Serum	Haut
2. E. J.	Stein Ikt.	Subikterus 1.7 B. E.	olivgrün		Keine Verfärbung in der Quaddel
3. A. J.	Salvarsan Ikt.	Im Stadium des Subikterus, anfangs 13.0 B. E.	olivgrün		
5. Dr. L.	Ikt. catarrh.	ausgespr. Ikterus (gelb) 2× in 8 Tagen	olivgrün		
6. E. S.	Salvarsan Ikt.	bräunlicher Subikterus 3.05 B. E.	olivgrün	undeutlich olivgrün	
8. M. B.	Ca. Metastas. in der Leber	Subikterus	olivgrün	olivgrüner Ring	
11. B.	Stein Ikt.	fahlwerdender Ikt. 12.5 B. E.	olivgrün	olivgrüner Ring	
12. O. L.	Cholesystitis	Subikterus im Abklingen	olivgrün	negativ	
14. M. E.	Ca. Metastas. in der Leber	Subikterus	olivgrün	negativ	
15. M. R.	Leberlues	schwacher Ikterus	negativ	negativ	
22. E. B.	hämolyt. Ikterus.	Subikterus	negativ		
24.	Ikt. gravidit. (catarrh.)	Subikterus	olivgrünlich		
25. Stud. H. S.	Ikt. catarrh. und Cholangitis	beginnender akuter Ikterus (fieberhaft) 17.2 B. E.	olivgrün	olivgrüner Ring	

2. Intrakutanreaktion bei Ikterus neonatorum

	Reaktion	Typ	Art der Reaktion	Aussehen des Ikterus
1.	+	I		
2.	0			
3. T	0			
4. K. W.	0			
5. F.	+	I	hellblau	schwacher Ikterus
6. K. B.	+	I	hellblau	fahlgelber Ikterus
7. J. F.	+	I	hellblau	fahlgelber Ikterus
8. K. V.	+	II	hellblaugrün nach Minuten	braungelber Ikterus
9. W.	+	I	hellblau	flavingelber Ikterus
10. R. J.	+	I	blau	schwach flavingelber Ikterus
11. G. J.	+	II	blaugrün	Rubinikterus ziemlich kräftig
12. K. B.	+	I	tiefblau	Rubinikterus
13. G. B.	schwach +	?	hell blaugrün	schwacher Ikterus
14.	sehr schwach	I	ganz schwach hellblau	Rubinikterus
15. R. K.	+	I	hellblau	mäßiger Ikterus exsudative Reaktion!
16. R. M.	schwach +	II	langsam grünlich	mäßiger Ikterus
17. N. K.	+	I	schnell blau	zitronengelber Ikterus
18. R. F.	+	II	hofartig grün	mäßiger Ikterus
19. G. O.	0			schwacher Ikterus
20. E. U.	+	II ?	schwach grünlich	fahler Ikterus
21. G. K.	+	I	schnell grün	orangegelber Ikterus

Einige Male wurde der Urin aufgefangen, es ergab sich keine Reaktion mit Ferricyankali, wie er auch gallenfarbstoffrei war. Quincka gibt dies als Regel beim Ikterus neonatorum an.

Die Intrakutanreaktion verlief also in 12 von den 25 Fällen beim Erwachsenen positiv, und zwar nur bei starkem Hautikterus und einem Blutikterus von mindestens 9,6 Einheiten. Negativ verlief die Reaktion in 13 Fällen, darunter auch in 2 Fällen mit starkem Haut- und Blutikterus mit 12,5 und 17,2 Bilirubineinheiten. Der erstere, Fall 11, war ein Steinverschlußikterus im abklingenden Stadium, der andere war ein akut aufgetretener katarrhalischer Ikterus von cholangitischem Charakter und den Zeichen der Gallenabflußbehinderung.

Positiv nannte ich die Reaktion, bei der in der gesetzten Intrakutanquaddel irgendeine Verfärbung auftrat innerhalb der Zeit des Bestehens der Quaddel. Auftreten und Aussehen der Reaktion war ziemlich verschieden, aber so, daß ich glaube, Verlaufstypen aufstellen zu können, und zwar gelange ich zur Aufstellung folgender Typen:

Typ I: Reaktion verläuft ziemlich schnell, gleichmäßig in der ganzen Quaddel, sieht gleichmäßig grünlich bis richtig blau aus und ändert ihre Farbe wenig, bleibt ziemlich lange bestehen (bei den schwachen Reaktionen wie 13, 16, 19, 23 etwa 6—8 Stunden und bis zu zwei Tagen bei den stärkeren Reaktionen).

Typ II: Die Reaktion geht allmählich vor sich, sieht hofartig aus, der Rand der Quaddel ist dunkler als die Mitte, und es treten mehrere Verfärbungen vom Hellgrünen zum Grünblauen und manchmal schließlich zum Bräunlichen auf. Die Reaktionen verschwinden innerhalb einiger Stunden.

Die Typen sind nicht leicht voneinander abzugrenzen, da naturgemäß beide in Frage kommenden Reaktionen nebeneinander eintreten. Jedenfalls sind die Bilder keineswegs so extrem gegensätzlich, wie es die Farbenphotographien von Brugsch in der medizinischen Klinik zeigen.

Einwandfrei zum Typ I gehören eigentlich nur 4 Fälle. Fall 1 mit schwerem Ikterus catarrhalis, Fall 4 mit sehr schwerem Ikterus catarrhalis, der (infolge Diätfehlers) später in akute gelbe Leberatrophie überging und starb, Fall 18, ein ziemlich schwerer Synthalinikterus, Fall 20, im Coma hepaticum ohne sichere Diagnose über die Ursache. Bei Fall 13, einem Arsenikterus, Fall 19 und 23, beide Ikterus catarrhalis, waren die Merkmale für Typ I nicht vollständig. Bei Fall 16, einem sehr schweren Ikterus catarrhalis, so daß anfänglich an akute gelbe Leberatrophie gedacht wurde, und bei Fall 21 mit Leberlues trat offenbar eine Überschneidung beider Reaktionen auf, indem sofort nach Entstehen der Quaddel eine Typ I-Reaktion auftrat, die aber allmählich von einer später

hinzukommenden hofartigen Reaktion abgelöst wurde. Deutliche Typ II-Reaktion — also allmählich auftretende, hofartige und schnell verschwindende Reaktion — zeigten Fall 9 mit Choledochusverschluß wahrscheinlich durch ein Ca. der Gallenblase, Fall 10 mit einem Pankreastumor, Fall 17 mit einem Steinikterus.

Die Intrakutanreaktion nach Theodor Brugsch, die ich genau nach seinen Angaben mit etwa 0,2 ccm 1% frischbereiteter Ferricyankalilösung intrakutan anstellte, verlief also zwar nur bei stärkerem Ikterus positiv, geht aber nicht genau der Stärke des Blutikterus parallel, war z. B. bei dem schon genannten Fall 25 mit akutem katarrhalischem Ikterus von cholangitischem Charakter mit 17,2 B.E. im Blute wiederholt negativ. Sie verläuft auch nicht genau dem Grade des Hautikterus parallel, denn die Fälle 9, 10, 11 mit starkem Hautikterus infolge Gallengangsverschluß zeigten eine verhältnismäßig schwächere und langsamerere Reaktion. Es besteht also eine gewisse Beziehung der Typ I-Reaktion zu den hepatischen Ikterusformen, der Typ II-Reaktion und der negativen Reaktion zu den mechanischen und cholangitischen Ikterusformen.

Ohne weiteres ist die Typ II-Reaktion (Fall 9, 10, 17) für eine Gallenfarbstoffreaktion anzusehen. Diese Ansicht wird bestätigt durch den Ausfall experimenteller Bilirubinreaktionen, über die im nächsten Abschnitt berichtet wird. Es bleiben also nur die Typ I-Reaktionen zur weiteren kritischen Prüfung übrig. Die Schnelligkeit des Verlaufs, die gleichmäßige bläuliche Farbe könnten eventuell einen Vergleich mit den experimentellen Ferroreaktionen zulassen. Da die Ferricyankalireaktion überhaupt nur im Falle stärkerem Hautikterus auftritt, wird die Ferroreaktion, falls eine solche am Typ I beteiligt sein sollte, und die Gallenfarbstoffreaktion sich gegenseitig so überschneiden, daß eine Differenzierung der Reaktion schwer gelingen würde. Zur Differentialdiagnose des Ikterus kann die Reaktion darum zur praktischen Differentialdiagnose keinesfalls dienen.

Da nach Theodor Brugsch die Gegenwart von Eisen in der Haut Zeichen einer Choleresestörung der Leber sein soll, hat er seine Reaktion auch beim Ikterus neonatorum durch Prof. Nürnberger an der Hallenser Frauenklinik anstellen lassen: ⅔ der untersuchten Neugeborenen reagierten danach positiv. Allgemein wird gegenwärtig der Ikterus neonatorum für eine dynamische Leberstörung gehalten, da bei Galaktosebelastung das Blutbilirubin indirekt bleibt und nicht ansteigt. (Es handelt sich um eine von Jakoby angegebene Variation der gewöhnlichen Leberfunktionsprüfung.) Dies spricht gegen eine Leberparenchymschädigung. Da der Blutbefund sich nicht von dem nichtikterischer Neugeborener unterscheidet, handelt es sich auch nicht um einen

pleiochromen Ikterus. Brugsch glaubt aus dem positiven Ausfall seiner Ferricyankalireaktion beim Ikterus neonatorum auf einen teilweise anhepatischen Blutabbau, der eben auch in der Haut stattfinden soll, schließen zu können. Bei meinen Versuchen beim Ikterus der Neugeborenen trat eine positive Reaktion ziemlich häufig auf, fast jeder ausgeprägte Ikterus reagierte etwas, mancher schwache Hautikterus plötzlich stark (5, 10, 17). Die Übergänge zwischen vollständig negativer Reaktion und leicht positiver sind noch mehr fließend als beim Erwachsenen, die Typen sind noch schwerer zu unterscheiden. Gallenfarbstoff und der andere hypothetische ebenfalls eine Reaktion mit Ferricyankali gebende Stoff sind also auch beim Ikterus neonatorum nicht stets in gleichem Verhältnis in der Haut vorhanden.

Um zu prüfen, was für eine Reaktion mit Ferricyankali die verschiedenen Gallenfarbstoffe geben, habe ich auch so oft wie möglich Urin und Blutserum untersucht.

Die Untersuchug des Urins mit 1% Ferricyankalilösung ergab in allen Fällen von einigermaßen ausgeprägtem Harnikterus eine nur graduell verschiedene olivgrüne Verfärbung, auch wenn die Reaktion an der Haut negativ ausfiel (Fall 2, 3, 5, 6, 8, 11, 12, 14, 24, 25). Eisen konnte mit Rhodankalimethode nach Zusatz von Oxydationsmitteln nicht nachgewiesen werden, wie ja auch nach allen Harneisenforschungen anzunehmen ist, daß anorganisch reagierendes Eisen jedenfalls im Urin nicht vorhanden ist. Die Reaktion ist also allein als Gallenfarbstoffoxydation zu erklären und als solche bisher unbekannt. Nach den neueren kritischen Untersuchungen Lintzels über den Wert der Neumann'schen und Willstätter'schen Harneisenbestimmung hat es den Anschein, als ob im Normalurin Eisen überhaupt nicht vorhanden wäre.

Beim Ikterus der Neugeborenen habe ich einige Male den Urin aufgefangen, es ergab sich keine Reaktion mit Ferricyankali, wie er auch gallenfarbstoffrei war. Quincke gibt dies als Regel beim Ikterus neonatorum an. Auch im ikterischen Blutserum ergab sich eine olivgrüne bis -graue Ringbildung bei Zusatz von Ferricyankali selbst in solchen Fällen, die keine Hautreaktion zeigten (bei Fall 6, 8, 11). Hier zeigte sich eine gewisse Verschiedenheit der Reaktion, sowohl im Bezug auf die Schnelligkeit des Auftretens, wie in bezug auf die Farbe. Meistens war die Farbe olivgrün, manchmal mehr grauoliv und einige Male ging die Reaktion noch weiter bis zum braunrötlichen. Die Reaktion ist offenbar mehr gehemmt als in künstlichen Bilirubinlösungen, wo die Oxydation stets schnell bis zu rötlichbräunlichen Produkten fortschreitet.

Diese Beobachtungen stimmen mit denen von Dietrich und den später von Hijmans van den Bergh und zuletzt von Brugsch selbst mitgeteilten Untersuchungen überein. Diese Reaktionen

sind wohl nur auf Gallenfarbstoffe zu beziehen. Durch die Versuche Hijmans van den Berghs, der den Gallenfarbstoff durch eine besondere Methode aus dem Serum entfernte und dann keine Ferricyankalireaktion mehr bekam, scheint dies bewiesen.

Zur weiteren Nachprüfung der Brugschen Probe stellte ich auch Versuche mit reinen Bilirubin- und Ferrosulfatlösungen an, die ich auch intrakutan spritzte und dann in der entstandenen Quaddel die Ferricyankalireaktion anstellte. Es ergaben sich folgende Resultate:

a) Auch in reinen Bilirubinlösungen verschiedenster Art ergibt sich eine Reaktion mit Ferricyankali.

1. In rein alkalischer Bilirubinlösung ergab sich ein graugrüner Ring, der allmählich olivgrün, schließlich bräunlichrot wird (eigene Untersuchung).

2. Hijmans van den Bergh stellte die Reaktion auch an künstlich ikterisch gemachtem Serum an und fand eine Reaktion, die ganz der auf dem natürlich ikterischen Serum entsprach.

3. In gepufferter Bilirubinlösung (eigene Untersuchung) (10 ccm $^1/_{15}$ mol Phosphatpuffermischung + 0,2 ccm Bilirubinlösung aus 0,05% Bilirubin + 0,5% Natr. carb.)

Reaktion bei pH

5,5 hellgelb bleibt hellgelb,
5,9 hellgrün bleibt hellgrün,
6,2 gelbgrün bleibt gelbgrün,
6,6 grüngelb wird olivgrün,
7,0 olivgrün bleibt olivgrün,
7,4 olivgrün bleibt olivgrün,
7,65 olivgrün bleibt olivgrün.

4. Von mir intrakutan gespritzte Bilirubinlösung gab eine Typ II ähnelnde Reaktion: allmählich trat eine vom Hell- zum Dunkelgrünen, in diesem Falle noch weiter zum Bräunlichen sich verfärbende Reaktion auf. Diese Reaktion sieht der angegebenen angeblichen kutanen Turnbullreaktion ähnlich, denn eine genaue und sichere Differenzierung der Farbe der Reaktion ist ja bei dem verschiedenen Naturkolorit der Haut unmöglich.

Dietrich bestritt, daß die Turnbullreaktionen im pH der Haut überhaupt verlaufen könne und behauptete nach Untersuchung mit Phosphatpuffern, die äußerste Bedingung ihres Zustandekommen wäre ein pH von 1,5. Brugsch kritisierte schon die Anwendung von Phosphatsalzen zur Pufferung von Eisenlösung, da komplexe Verbindungen entstehen (Kolthoff). Ich stellte verschiedene Verdünnungen her und stellte nach Michaelis ihr pH kolorimetrisch fest und variierte es durch Natronlaugezusatz, um die äußersten Bedingungen für das Zustandekommen

der Turnbullreaktion zu finden. Bei einer Konzentration von 0.001% und 0,005% Ferrosulfat ist die Grenze für das Zustandekommen der Reaktion ein pH von 6,1. Bei einer Konzentration von 0,01 bei pH 7,1 und bei noch stärkerer Konzentration trat die Reaktion auch noch weiter im alkalischen Gebiete auf. An der Grenze der Reaktionsmöglichkeit fällt die Reaktion grünblau bis grün aus, in jedem Falle tritt die Reaktion sofort ein. Die Reaktion ist also bei einem physiologisch möglichen pH bedeutend empfindlicher als jede histochemische Eisenreaktion, für die die Empfindlichkeitsgrenze bei 10—15 mg % lebender Substanz liegt (Hueck). 0.001% Ferrosulfatlösung entspricht aber einer Eisenkonzentration von 0,2 mg % in der Lösung.

Bei 0,001% Ferrosulfatlösung:

		pH	
I		5,5	hellblau
II		5,9	blaugrün
III	steigender	6,0	grün
IV	Na OH Zusatz	6,2	negativ
V		6,4	negativ

Nachprüfung: Am zweiten Umschlagspunkt von Methylrot wird die Reaktion negativ (Methylrot rot 4,2 6,15 gelb).

Bei 0,005% Ferrosulfatlösung:

		pH	
I		5,3	hellblau
II	steigender	5,8	blaugrün
III	Na OH Zusatz	6,0	grün
IV		6,1	negativ

Bei 0,01% Ferrosulfatlösung:

		pH	
I		5,6	blau
II		6,7	hellblau
III	steigender	6,9	grünblau
IV	Na OH Zusatz	7,1	hellgrün
V		7,4	negativ

Nachprüfung: Im ersten Teil des Umschlagsgebietes von Neutralrot wird die Reaktion allmählich negativ (Neutralrot 6,9 bis 8,0 gelb).

Dann injizierte ich wiederholt 0,2% Ferrosulfat intrakutan und stellte in der entstehenden Quaddel die Brugsche Reaktion mit Ferricyankali an: schnell trat eine tiefblaue Reaktion auf, diese blieb bei so schwacher Konzentration etwa einen Tag lang sichtbar, in stärkerer Konzentration mehrere Tage.

Man könnte nach diesen Versuchen daran denken, einen Vergleich zwischen den künstlichen Bilirubin- und Ferrosalzreaktionen und dem Typ II und Typ I der Intrakutanreaktion bei Ikterus zu ziehen. Aber auch damit ist nicht viel anzufangen, denn schon Minkowski und Naunyn berichten von der Unzuverlässigkeit der Gmelin'schen Reaktion in Gewebeschnitten. Schon Virchow (nach Hueck) schrieb, daß die Farbenübergänge bei den Gallenfarbstoffreaktionen nicht immer gleich deutlich und von gleicher Dauer seien. Benützt man Salpetersäure, so ist die Reihenfolge und Art der Farben immer etwas verschieden. Analoges ist natürlich erst recht vom Ferricyankali zu erwarten. Der im Gewebe absorbierte Gallenfarbstoff ist eben durch verschiedene Begleitsubstanzen, nach den Vermutungen von Hueck vor allem durch Cholesterin, einer etwas verschiedenartigen Reaktion unterworfen. Die cholangitischen und mechanischen Ikterusformen sind ja mit einem erhöhten Cholesterinspiegel im Blute verbunden, und bei diesen Ikterusformen sah ich die langsamere und geringere Typ II-Reaktion auftreten. Eine nähere Prüfung eines etwaigen Zusammenhangs wurde nicht angestellt.

Hier ist auch unserer sonstigen Kenntnisse der biochemischen Verschiedenheit der einzelnen Ikterusformen zu gedenken, da ja auch hierin der Grund für den verschiedenen Ausfall unserer Reaktion liegen kann. Zunächst ist die direkte und indirekte Hijmans van den Bergh'sche Bilirubinreaktion zu erwähnen, letztere bei allen Blutzerfallsikteren, beim Ikterus neonatorum und nach Lewin bei Blei- und Leuchtgasvergiftung überwiegend, die direkte Reaktion bei Stauungsikterus, bei Ikterus mit cholangitischen Prozessen und Leberschädigung. Der Grund für die Verschiedenheit der Reaktion wird überwiegend in kolloidalen Zustandsänderungen gesucht, die mit der Funktion der Leber zusammenhängen, aber allgemein angenommen ist noch keine Theorie. Auf weitere serochemische Unterschiede bei den verschiedenen Ikterusformen weist Adler hin. Bei allen Leberzellschädigungen sollen verminderte Cholesterin- und Cholesterinesterwerte vorhanden sein, erhöht sollen diese Werte dagegen bei mechanischem Ikterus und bei Ikterus mit cholangitischen Prozessen sein. Weiter soll bei hepatopathischem Ikterus das Blutbilirubin weniger harnfähig sein als das sehr harnfähige Bilirubin bei Stauungsikterus, es verschwindet hierbei das Harnurobilin nicht. Auch die Bereitschaft zu Hautikterus ist charakteristisch verschieden, groß bei mechanischem, gering bei hepatopathischem und toxischem Ikterus, bei dem bis zu 15 mg % zuweilen kein Hautikterus zu sehen ist. Bittorf machte auf diese Verhältnisse auf dem Kongreß für innere Medizin 1923 aufmerksam. Auch bleibt der Hautikterus noch eine Weile bestehen, wenn der Blutikterus schon abnimmt, namentlich beim chronischen Ikterus

(Gassmann). Diese Beobachtung schränkt etwas die Konsequenzen ein, die man daraus ziehen könnte, daß die Ferricyankalireaktion an der Haut nicht der Stärke des Ikterus ganz parallel geht.

Aus diesen Überlegungen und Beobachtungen ist ersichtlich, daß es nicht gerade nahe liegt, die Turnbullreaktion für die Deutung der Ferricyankaliprobe in der Haut verantwortlich zu machen. Über die direkten Nachprüfungen durch histochemische und analytische Eisenuntersuchung der Haut wird noch berichtet (S. 18/19 u. S. 25). Eine andere in der Haut anwendbare Eisenreaktion steht leider nicht zur Verfügung, aber die Gallenfarbstoffreaktion als Oxydationsvorgang müßte auch durch ein anderes Oxydationsmittel zu ersetzen sein. Mit Wasserstoffsuperoxyd und dünnem Bromwasser hatte ich bisher in der Haut keinen derartigen Erfolg, wohl aber im Urin.

Da ein Teil der Reaktionen mit Sicherheit auf Gallenfarbstoffe zurückzuführen ist, wie aus dem Vergleich der Ferricyankalireaktion mit Bilirubin hervorgeht, so ist es unwahrscheinlich, einige Hautreaktionen wegen einiger Verschiedenheit in der Farbe für eine Eisenreaktion zu halten. Aus dem von mir beobachteten ungleichmäßigen Verlauf der Ferricyankalireaktion im Serum und aus der Variabilität und Unzuverlässigkeit der Gmelin'schen Reaktion im Gewebe geht zur Genüge hervor, daß eine durch irgendwelche Begleitsubstanzen etwas veränderte Gallenfarbstoffreaktion die Brugsche Probe genügend erklären könnte. Die Literaturdurchsicht ergibt das Folgende:

Professor Bittorf machte mich zuerst mündlich auf die Wahrscheinlichkeit der Deutung der Brugschen Ferricyankalireaktion als Gallenfarbstoffreaktion aufmerksam. Dann berichtete Dietrich in der deutschen medizinischen Wochenschrift darüber, er fand nur bei Ikterus mit gelbbrauner Hautfarbe bei höherem Bilirubinspiegel die Reaktion positiv. Dietrich behauptete auf Grund von experimentellen Versuchen mit Pufferlösungen, daß eine Eisenreaktion in der Haut überhaupt infolge ihres hohen pH unmöglich sei, die Möglichkeitsgrenze der Reaktion sei pH 1,5. Mit diesem Einwand habe ich mich noch zu beschäftigen. Dann berichtet v. Versen in demselben Sinne und teilt zum Beweise histochemische Untersuchungen Brugsch-positiver Haut mit. Er fand dabei nie Eisen. Mit Recht wehrt sich Brugsch durch den Hinweis, daß seine Reaktion feiner als die histochemischen Eisenreaktionen sei, die erst bei 50 mg Eisen in 100 g Trockensubstanz oder bei 10—15 mg in 100 g frischen Gewebes positiv ausfiele, während die Ferricyankali-Flüssigkeits-Reaktion bei 0,001—0,005% Ferrosulfat — wie hinzuzufügen ist: bei physiologischem Ionenmilieu — schon positiv ausfällt. Brugsch nennt dieses in der Gewebsflüssigkeit vorhandene Ferroeisen Funktions-

eisen im Gegensatz zum Depot-, Reserve- und auch Organeisen. Hülse stellt dann auf Initiative von Brugsch eine histochemische Hautuntersuchung an und findet Eisen nach der Tirmann-Schulze-Hueck'schen Methodik, die als die empfindlichere gegenüber der v. Versen angewandten Rhodankalimethode anzusehen ist. Dem Mitarbeiter Hijmans van den Berghs und mir selbst gelang es auch mit der empfindlichsten Methode nicht, Eisen nachzuweisen. Die Stellungnahme und Untersuchungen von Hijmans van den Bergh sind im übrigen schon an verschiedenen Stellen der Arbeit erwähnt. Vom klinischen Standpunkt nahm zur Brugschen Farbeneinteilung des Ikterus Noël Fissinger in den Bulletins et Memoires de la Societé médical des Hopiteaus de Paris Stellung und hat auch eine genaue klinische Reihenuntersuchung über den Ausfall der Ferricyankalireaktion bei Ikterus angestellt. Er kommt zu dem Schluß, daß bei Ikterus verschiedenster Genese, bei chronischem und akutem, bei etwa 7—8 mg % Bilirubin im Serum die Brugsche Reaktion positiv wird. Er macht auch darauf aufmerksam, daß die Abweichungen von dieser Regel auf das nicht konstante Verhältnis von Serum- und Hautikterus zurückzuführen seien. Mich brachte die vorhin erwähnte Anregung von Professor Bittorf auf denselben Gedanken. Fissinger gibt ein interessantes Beispiel dafür an: Bei einem akuten hepatischen Ikterus von 10,4 mg % ist die Intrakutanreaktion negativ und wird erst bei stärkerem Hautikterus und fallendem Blutbilirubin von 8,6 mg % positiv. Fissinger hält die Reaktion nur für eine Gallenfarbstoffreaktion, die dem Grade des Hautikterus entspricht, und folglich gar keinen Schluß auf den Charakter des Ikterus zulasse, die klinischen Zeichen genügten, um den hepatischen Charakter eines Ikterus zu ermitteln.

Lepehne, der die Brugsche Reaktion in Klemperers Neudeutscher Klinik bespricht, nimmt positiv für sie Stellung.

Schließlich ist noch zu bemerken, daß auch Brugsch selbst neuerdings den praktischen Teil seiner Behauptungen zurückgezogen und zugestanden hat, daß die blaupositive Reaktion auch schon durch Bilirubin erzielt werden kann. Er will zu den von Fissinger angegebenen Momenten noch den Gedanken retten, daß bei einem vorwiegenden Biliverdinikterus, der seiner Anschauung nach vorwiegend auf Stauung zurückzuführen sei, die Hautreaktion öfters negativ wäre. Theoretisch bleibt Brugsch bei der Behauptung einer Eisenstoffwechselstörung, die auch in der Haut durch chemische Aschenanalyse nach der Lintzel'schen Methode bewiesen sein soll.

Teil II.

Die Beziehungen zwischen Ikterus und Eisenstoffwechsel.

Brugsch kam auf Grund theoretischer Überlegungen auf seine sogenannte Eisenreaktion in der Haut. Darum ist auch diese Seite nachzuprüfen. Seine erste Veröffentlichung zu diesem Thema leitet er mit der Behauptung ein, den Nachweis erbracht zu haben, „daß die Leber quantitativ Bilirubin und Eisen durch die Galle in dem Verhältnis ausscheidet, wie Farbstoff und Eisen im Hämatin enthalten sind. Auf diese Tatsache hin gründet sich unsere Auffassung der Cholerese . . . .“ Wie schon erwähnt, trifft diese Behauptung der Eisenausscheidung in der Galle nicht zu. In seiner letzten Veröffentlichung teilt nun auch Brugsch mit, daß er in der Galle stets nur in verschwindend geringer Menge Eisen nachweisen konnte. Die Eisenwerte in der Galle schwanken aber auch sehr nach den Angaben Horsters, wie nach den früheren von Dastre. Diese Ergebnisse entsprechen auch den alten von Minkowski-Baserin beim polycholen Ikterus gefundenen, bei denen die histochemische Eisenreaktion und die Anordnung der Eisengranula den Gedanken nahe legte, daß Eisen mit der Galle ausgeschieden würde. Der Ausdruck Cholerese darf also nicht in verwirrender Weise gleichmäßig für die Gallenfarbstoffbereitung durch Spaltung eines noch eisenhaltigen Blutfarbstoffderivates und für die Gallenfarbstoffausscheidung benützt werden. Da die Gallenfarbstoffausscheidug andere Wege geht als der Eisenanteil des Blutfarbstoffs, kann man also theoretisch nicht ohne weiteres eine Eisenstoffwechselstörung bei Störung der Gallenfarbstoffausscheidung erwarten. Eine solche Störung liegt aber, wie beim mechanischen, so auch beim hepatozellulären Ikterus vor, dort tritt die Cholämie durch Rückstauung der Galle in den Gallenwegen auf, indem die varikös erweiterten Gallenkapillaren näher an die Kante der Leberzelle mit den Blut- und Lymphgefäßen heranreichen, im anderen Falle tritt die Annäherung dieser beiden Systeme durch Zerfall der Leberzellen ein, oder die exkretorische

Funktion der Leberzelle liegt darnieder und die Cholämie tritt durch Paracholie von der Leberzelle aus auf.

Über die Wege des Eisens bei der Gallenfarbstoffbildung ist man sich allerdings noch im Unklaren, aber offenbar schließt sich der Kreislauf des Eisenanteils des Blutfarbstoffs schon in der Leber, bzw. in der Milz und nicht im Darm, wie der Kreislauf des Gallenfarbstoffs. Die Erkenntnis der Leberzelle als dem Ort der physiologischen Gallenfarbstoffbereitung ist neuerdings bestätigt worden dadurch, daß die alten Minkowski'schen Experimente mit Ikterus erzeugenden Blutgiften von Rosenthal-Melchior-Licht am entleberten Säugetier mit dem Resultate wiederholt worden sind, daß auch hier die Gallenfarbstoffbildung nach Entleberung versiegte. Brugsch zieht aber aus seinem zweideutigen Choleresebegriff noch die weitere Folgerung, daß, wenn eine Choleresestörung vorliegt, auch eine teilweise anhepatische Gallenfarbstoffbildung, die z. T. in der Haut vor sich ginge, den Ikterus erklären müsse. Unsere Kenntnisse von Gallenfarbstoff- und Eisenstoffwechsel und der Vorgänge beim hepatozellulären Ikterus legen also keineswegs den Gedanken nahe, daß eine leberzellbedingte Gallenausscheidungsstörung mit Eisenausscheidungsstörung parallel gehen müsse.

Brugsch hat nun zur Klärung der Frage Ikterus und Eisenstoffwechsel von Horsters Organanalysen durchführen lassen. Horsters Befunde sind wie folgt: Gesamteisen in der Leber:

Bei Leberparenchymschädigung mit Ikterus:	
Ikterus gravis	600 mg
Pankreas Ca.	440 „
Choledochus-Verschl. subakute Leberatrophie	1116 „
Choledochus-Ca. akute gelbe Leberatrophie	241 „
Subakute gelbe Leberatrophie	145 „
Ikterus levis (Lymphogranulom)	61 „
Bei drei Fällen mit reinem Stauungsikterus:	
Stauungsikterus:	595 mg
Pankreastumor	124 „
Stauungsikterus	125 „
Bei Krankheiten ohne Ikterus ergaben sich folgende Werte:	
Streptokokkensepsis	167 mg
Aplastische Anämie	775 „
Coma diabeticum	246 „
Coma diabeticum	250 „
Coma uraemicum	420 „
Milzvenenthrombose	26 „
Magen Ca.	248 „

Besonderen Wert legt Horsters darauf, daß bei den Ikterusformen mit Leberparenchymschädigung nicht nur das Gesamteisen, auch in Milz und Niere, vermehrt sei, sondern der Anteil Ferroeisen besonders groß sei. Nach den Angaben von Lintzel sind dieso Teilanalysen sehr unzuverlässig, weil in eiweißhaltigen Flüssigkeiten schon ein Übergang von Ferro- in Ferri- und von Ferri- in Ferroeisen stattfindet.

Weiter ist von Zaleski und Hueck die Lebereisenanalyse am frisch durchbluteten Organ, wie Horsters sie anstellte, mit Recht als unzuverlässig kritisiert und peinliche Entblutung des Organs vor der Analyse gefordert worden.

Wenn man trotzdem noch weiter fragt, ob diese Werte, vom Eisenstoffwechsel und Lebereisen aus betrachtet, auffällig sind, so muß auch dies verneint werden.

Auch nach den Angaben früherer analytischer Eisenuntersuchungen in der Leber (Peters, Bunge, Zaleski, Stahel, v. Bemmelen, Schwarz, Dennstedt und Rumpf, Hueck, Lapique und Donath u. a.), ist der Eisengehalt der Leber sehr schwankend; Bunge gibt als Durchschnittswerte 10—355 mg an, Lapique 90—230 mg, dieser betont, daß die Werte bei derselben Krankheit z. B. gerade bei Perniciosa auch stark schwankten. Donath fand am niederländisch-indischen Sektionsmaterial die Lebereisenwerte schwankend zwischen 135—590 mg Eisen.

Lintzel, der den Einfluß des Höhenklimas auf Hämoglobin und Eisenstoffwechsel studierte, zeigte aufs neue, ein wie fein reagierendes Organ des Eisenstoffwechsels die Leber ist, daß somit nur aus großen Reihenanalysen zuverlässige Charakteristika des Lebereisens zu finden sind.

Wenn man die histochemischen Untersuchungen auf Eisen in der Leber zu Hilfe nimmt — nach Hueck, Schwarz und Donaths Untersuchungen entsprechen analytische und histochemische Befunde einigermaßen —, so wird diese Ansicht bestätigt. M. B. Schmidt sagte auf der XV. Tagung der deutschen pathologischen Gesellschaft: „Die Verteilung des gefärbten und ungefärbten Eisens über die Hauptorgane des Eisenstoffwechsels Leber, Milz und Knochenmark unterliegt so großen Schwankungen, daß das Gesetzmäßige daran schwer zu erkennen ist.“ Dazu kommt noch eine weitere Uneinigkeit in der Literatur; man war sich lange Zeit über die zuverlässigste Methode des Eisennachweises nicht einig (Nishimura, Hueck), und erst in neuerer Zeit ist man zu der kombinierten Schwefelammonium-Ferrocyankalimethode übergegangen (Schulze, Tirmann, Hueck). So sind die Angaben, ob eine physiologische Siderosis der menschlichen Leber vorhanden sei, schon verschieden, Quincke, Peters, Lepehne verneinen sie, Zaleski, Michaelis und Nishimura behaupten sie. Jede die Leber betreffende Krankheit, sowie alle Blut- und Gefäßkrankheiten

gehen mit gewissen Graden von Siderose einher. Quincke und Biondi meinen, daß nur die kranke Leberzelle Eisen speichere, und daß Eisenspeicherung ein Zeichen von Erkrankung sei. Quincke und Schurig sprechen von Ausscheidungsstörung als Vorbedingung der Speicherung in der Leber beim Blutabbau im Gegensatz zur Milz.

Siderosis der Leber ist bei folgenden Krankheiten ohne Gelbsucht gefunden worden: Bei den Leberzirrhosen (Ziegler, Kretz), vor allem bei den Pigmentzirrhosen, Hämochromatose, Bronzediabetes (Bittorf), nach Naunyn auch bei Diabetes mellitus ohne Leberzirrhose (Quincke). Bei perniciöser Anämie, wo in erster Linie die Leber von der Eisenvermehrung betroffen ist, nach Lubarsch, Nägelin und Schwarz das Eisen in der Milz sogar vermindert sein soll, während es auch in der Niere vermehrt ist; bei allen sekundären Anämieen (von Dennstadt und Rumpf auch analytisch festgestellt) mit Ausnahme der Blutungsanämieen (Stühlen), bei Leukämien (v. Bemmelen, Stahel), bei alten arteriosklerotischen und kachektischen Individuen (Peters, Quincke, Biondi), nach Fahr und Rössle besonders im portalen Gewebe, bei Stauungsleber, bei Granularatrophie der Niere (hierbei besonders in der Milz, Peters), bei akuten Infektionen (Fahr, Sysak: bei Scharlach, Jacob: bei exp. Hyperleukocytose, bei Malaria, Morbus Banti, Marbus Gaucher nach Siegmund, Litwarew, M. B. Schmidt, bei Amöbendysenterie nach Donaths analytischen Untersuchungen; bei Fettleber (Bennstedt und Rumpf: analytische Untersuchungen), bei malignen Tumoren, bei Pädatrophie und Enteritiden, zuweilen bei Typhus (Peters, Quincke, Lepehne, Lipski) und bei Föten und Totgeburten (Biondi).

Eisenbefunde in der Leber bei mit Ikterus einhergehenden Krankheiten (siehe vor allem die Zusammenstellung bei Lepehne) finden sich:

I. Bei polycholem Ikterus (Minkowski) verschiedenster toxischer und experimenteller Genese (Lepehne), in 19 Fällen von Weil'schem infektiösem Ikterus fand Lepehne wechselnde Eisenbefunde: 1 mal kein, 5 mal wenig Eisen, 8 mal mäßig viel und 5 mal sehr viel Eisen; es ergab sich im Gegensatz zum hämolytischen Ikterus nie eine Nierensiderose, es zeigten sich Bilder von Erythrohexis und keine Hämoglobinämie. Beim familiären hämolytischen Ikterus steht die enorme Nierensiderose im Vordergrund, dort in den Epithelien der Tubuli contorti (Minkowski); in der Leber, deren histologisches Bild beim hämolytischen Ikterus Dick beschreibt, geben die Kupfer'schen Sternzellen Eisenreaktion. Beim Ikterus neonatorum erhebt Lepehne einen wechselnden, aber stets erhöhten Eisenbefund (siehe auch Silbermann). Hier ist auch die perniciöse Anämie zu nennen, die ja auch zuweilen mit Ikterus einhergeht. Hier findet sich Phagocytose roter Blut-

körperchen und vermehrter Eisengehalt in den Reticulo-Endothelien der Leber, auch eine Nierensiderose. Bei Perniciosa wechseln die Eisenbefunde besonders stark (Quincke, Tabelle bei v. Bemmelen, M. B. Schmidt, Lepehne).

II. Bei den Ikteren infolge Leberparenchymschädigung: Bei akuter gelber Leberatrophie findet Lepehne unter 17 Fällen mit Ausnahme von zweien sehr große Eisenmengen in der Leber, und zwar granuliertes Eisen in den Kapillarendothelien, weniger in den Leberzellen. In der Milz fand er bedeutend weniger Eisen. Lepehne erklärt ausdrücklich, daß es unsicher sei, ob diese Befunde durch vermehrten Blutzerfall oder durch Eisenausscheidungsstörung zu erklären seien. Tirmann findet große Eisenmengen in zwei Fällen von akuter gelber Leberatrophie im Netzwerk der untergegangenen Leberazini und Zeichen von Blutzerfall, kein Eisen findet sich in der Milz. Paltauf, der von 10 Fällen akuter gelber Leberatrophie berichtet, erwähnt Eisen nicht und Kretz bemerkt in seinem Artikel im Krehl-Marchand'schen Handbuch das Gegenteil.

III. Beim menschlichen Stauungsikterus berichtet Ziegler von Eisenbefunden in der Leber, vor allem der Leberzelle. Was ich bei einem eigenen Versuch bestätigen konnte: es fanden sich nur geringe Mengen Eisen. Kodoma findet bei der experimentellen Choledochusunterbindung bei Hund und Taube Eisen vermehrt in den Kupfer'schen Sternzellen, bei der Gans wiederum in den Leberzellen. Eine stärkere Hämosiderinablagerung in der Leber wird aber durch Gallenstauung im allgemeinen nicht hervorgerufen, wie eine große Menge mikroskopischer Präparate bezeugt (Jacob).

Charakteristisch sind an dieser Liste von Eisenbefunden nur die Beziehungen des vermehrten Leber- und Organeisens zum Blutzerfall einerseits und Leberschädigung andererseits. Nach der Auffassung von Hueck kommen die Befunde von Eisenpigment durch Verdichtung um die sogenannten Arnold'schen Granula bei verlangsamtem und verschlechtertem Blutumlauf in den Organen zustande. Diese Störung hat wieder nichts mit einer Choleresestörung zu tun. Die Vorgänge im Eisenstoffwechsel bei der Gallenfarbstoffbereitung, dem ersten Teil des Brugschen Choleresebegriffs, sind noch unklar. Hueck, Leupold, Neumann u. a. nehmen an, daß die Blutzerstörung im Sinne von Hämosiderinbildung und Bilirubinbildung zwei verschiedene Wege geht, die einander ausschließen. Im Autolyseversuch stellt Leupold, in den Blutextravasaten stellt Neumann dies fest. Bei der allgemeinen Gallenfarbstoffbildung ist dies wohl auch der Fall, denn man bemerkt eine Diskrepanz zwischen Ikterus und Siderose beim Blutzerfall. Frühere Untersucher machten darauf aufmerksam: Hueck, Lepehne, Neumann und Biondi beim hämolytischen Ikterus (exp.), beim Weil'schen Ikterus und bei Perniciosa. Bei den ersten

beiden bleibt die Siderose hinter dem Blutzerfall und Ikterus zurück, bei der Perniciosa verhält es sich umgekehrt. Über den Ikterus durch Hepatitis liegen nach dem Berichteten keine einheitlichen Befunde vor. Beim Ikterus durch Stauung finden sich keine bedeutenden Eisenmengen, offenbar weil Gallenstauung zunächst noch keine Störung des Eisenstoffwechsels der Leberzellen bedingt. Schon Stadelmann sah, daß Gallenfarbstoffvermehrung 12 Stunden nach Hämoglobininjektion auftritt, Eisenreaktion aber erst nach 4 Tagen. Minkowski und Lepehne berichten das Gleiche vom experimentellen hämolytischen Ikterus. Biondi beobachtete beim experimentellen Toluylendiamenikterus, daß bei hoher Dosis nur Hämoglobinurie, bei mittlerer Dosis Ikterus und starke Siderosis auftritt und bei geringer Dosis nur Siderosis. Lepehne sucht diese Erscheinungen mit der Nencki-Siebert'schen Formel für die allgemeine Gallenfarbstoffbildung in Einklang zu bringen durch die Annahme, daß das anfangs unsichtbare Eisen sich erst später als Hämosiderin niederschlage. Ein Eisentransport muß jedenfalls stattfinden, und auch von Hueck wird angenommen, daß das Serum bei einigen pathologischen Zuständen eisenhaltig sein müsse. Sehr oft findet der Eisentransport aber durch zelluläre Elemente, vor allem Leukozyten statt (Lipski).

Als Resultat der Prüfung der Brugschen These der Eisenstoffwechselstörung bei Choleresestörung kann also festgestellt werden: Die Wege des Eisens bei der normalen und pathologischen Gallenfarbstoffbereitung sind noch ungeklärt. Eine Störung des Eisenstoffwechsel ist zur Erklärung einiger Befunde bei hepatischem Ikterus anzusprechen, und zwar beim pleiochromen Ikterus infolge vermehrten Blutzerfalls in der Leber, bei der akuten Leberatrophie infolge Zerfall von Leberzellen.

Höchst unwahrscheinlich ist dagegen beim Ikterus eine so leicht und grob feststellbare Störung des zweiwertigen Eisens in der Haut, die ja zur Siderose im gewöhnlichen Sinne erst zuletzt von allen Organen neigt.

Brugsch glaubt seine Behauptungen durch nach dem Lintzelschen Verfahren ausgeführte Hautanalysen in 6 Fällen von hepatischem Ikterus mit positiver Blaureaktion, bei denen 100% Erhöhung des Gesamteisens gefunden wurde, bestätigt zu haben. Bei den vorhin schon angeführten 3 Fällen von Stauungsikterus fand Horsters einen Gesamteisengehalt von 5,8 mg, und zwar 1,5 mg ‰ — 4,0 mg ‰ — 12,0 mg ‰ gegen 10,5 mg ‰ Normalgehalt in der Haut, in einem Falle von Schrumpfniere fand Horsters auch einen erhöhten Gesamteisengehalt der Haut. Bei Föten ist nach Horsters der Gesamteisengehalt mit 45 mg ‰ am höchsten, die Ferricyankalireaktion aber negativ, es soll sich hier um dreiwertiges Eisen handeln. Diese Fälle erscheinen nicht beweiskräftig und eine experimentelle Nachprüfung muß für eine spätere Arbeit vor-

behalten bleiben. Vielleicht wäre auch eine elektrometrische Titration der Eisenwerte in der Haut möglich.

Erhöhte Eisenbefunde findet man in der Haut beim Bronzediabetes nach Hannot-Chauffard und Brault-Gaillard. Ferner findet man es bei lokalem Blutabbau infolge von Blutungen in der Haut; denn ein großes Vermögen zum Blutabbau ist der Haut zuzusprechen (nach Calva Criado im Autolyseversuch an erster Stelle nach der Leber).

Zusammenfassend ist zu wiederholen:

Die Ausscheidung von Gallenfarbstoff und von Eisen geht verschiedene Wege, jener wird in die Gallenwege ausgeschieden, dieses verschwindet garnicht aus dem inneren Stoffwechsel. Folglich ist nicht anzunehmen, daß ein Ikterus infolge von Paracholie (Gallenfarbstoffausscheidungsstörung) auch eine Störung des inneren Eisenstoffwechsels nach sich ziehe.

Die Analysenbefunde Horsters bringen uns nicht weiter, weil:

1. sie am frisch durchbluteten Organ ausgeführt, unzuverlässige Werte ergeben, und weil
2. der Ferroanteil aus dem Analysenresultat nicht sicher abzugrenzen ist, und weil
3. die Lebereisenwerte sehr schwankend sind und bei den verschiedenartigsten Störungen erhöhte Werte gefunden werden.

Die Eisenanalysen an der Haut stehen noch vereinzelt da und bedürfen noch weiterer Nachprüfung, wie auch die im Serum.

In der Arbeit angeführte Literatur.

Zum Teil I:

Nachprüfung der Brugschen Intrakutreaktion.

1. Theodor Brugsch: Zur Analyse des Ikterus. D. M. W. 1929. 17.
2. Theodor Brugsch: Entgegnungen. D. M. W. 1929. 32, 34. 1930. 2.
3. Theodor Brugsch: Über die Differentialdiagnose verschiedener Ikterusformen durch die Intrakutanreaktion mit Ferricyankali. Med. Klinik 1930. 12.
4. Theodor Brugsch: Lebererkrankungen mit Ikterus und Eisenstoffwechsel. Med. Klinik 1931. 15.
5. Theodor Brugsch und Irger: Über die Ausscheidung des Eisens durch die Galle. Zeitschr. f. exper. Med., Bd. 38 und Bd. 50.
6. Theodor Brugsch und Horsters: Über den Eisengehalt der Organe bei Ikterus. Arch. f. exper. Path. und Pharm., Bd. 152, H. 3.
7. Hülse: Zur Frage des histochemischen Eisennachweises in der Haut bei Ikterus. D. M. W. 1929. 47.
8. H. v. Veersen: Zur Analyse der intrakutanen Ferricyankalireaktion nach Brugsch. D. M. W. 1929. 34.
9. Dietrich: Zur Analyse der intrakutanen Ferricyankalireaktion nach Brugsch. D. M. W. 1929. 30.
10. Hollos (Budapest): Kritische Bemerkungen über die neue Ikterustheorie von Brugsch. D. M. W. 1929. 47.
11. Hijmans van den Bergh, Muller und Verbeek (Utrecht): Über die sogenannte Blaureaktion beim Ikterus. D. M. W. 1930. 40.
12. Fissinger und Decourt: La classification des ictères et la réaction au ferricyanure de potassium. Bulletins et Mémoires de la Société Med. des Hôpitaux de Paris. 1930. 25.
13. Jaques Goldberger (Karlsbad): La classification des ictères basée sur l'épreuve au ferricyanure de potassium de Brugsch. Journal des Practiciens. 1930. 22.
14. Jean Monestier: L'introdermo-réaction au ferricyanure de potassium dans les ictères. Paris. 1930.

15. Jakoby: Ikterus neonatorum und die Frage der anhepatischen Gallenfarbstoffentstehung. Klin. Wschr. 1929. 35.
16. C. Lewin: Die Gallenfarbstoffbildung und die Pathogenese des Ikterus. Brugsch, Erg. der gesamt. Medizin, Bd. 12.
17. Alexander Bittorf: Diskussionsbemerkung auf dem Kongreß für innere Medizin 1923 in Wiesbaden.
18. Adler: Zur feineren Diagnostik von Leber- und Gallenwegserkrankungen. Arch. f. Klin. Med., Bd. 164.
19. Gassmann: Über die Verteilung des Gallenfarbstoffes im Organismus. Zeitschr. f. Klin. Med., Bd. 114.
20. Oberndorfer: Histochemische Eisenfärbemethoden. Erg. d. allg. Path., Bd. 19.

Zum Teil II:

Ikterus und Eisenstoffwechsel.

1. E. Stadelmann: Das Toluylendiamin und seine Wirkung auf den Tierkörper. Arch. f. exp. Path. und Pharm., Bd. 14.
2. E. Stadelmann: Zur Kenntnis der Gallenfarbstoffbildung. Ebda, Bd. 15.
3. E. Stadelmann: Arsenwasserstoffvergiftung. Ebda, Bd. 16.
4. E. Stadelmann: Ikterus bei der akuten Phosphorvergiftung. Ebda, Bd. 24.
5. E. Stadelmann: Der Ikterus und seine verschiedenen Formen. Stuttgart. 1891.
6. Afanasiew: Über die path. anatom. Veränderungen in den Nieren und in der Leber bei einigen mit Hämoglobinurie oder Ikterus verbundenen Vergiftungen. Virchow-Arch., Bd. 98.
7. Nauwerk: Leberzellen und Ikterus. Münch. med. Wschr. 1897. 2.
8. Quincke: Siderosis der Leber. Nothnagel spez. Path. u. Ther., Bd. 18.
9. Quincke: Über Siderosis. Festschrift Bern 1877 und Deutsch. Arch. f klin. Med., Bd. 20. 25. Bd. 27. 33.
10. W. Lintzel: Zur Frage des Eisenstoffwechsels. I. Mitteil.: Zeitschr. f. Biologie. Bd. 83. 3. II. Mitteil.: Hämoglobinbildung und Eisenhaushalt. Über die Wirkung der Luftverdünnung auf Tiere. Pflügers Arch. f. d. ges. Phys., Bd. 224. 3, 4. IV. Mitteil.: Über das Harneisen. Zeitschr. f. Biologie, Bd. 87. 3.
11. Queckenstedt: Untersuchungen über den Eisenstoffwechsel bei der perniciösen Anämie mit Bemerk. über den Eisenstoffwechsel überhaupt. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 79.
12. Dastre: Über den Eisengehalt der Galle. Ref. i. Centralbl. f. Path. 189.
13. Minkowski und Naunyn: Über den Ikterus durch Polycholie und die Vorgänge in der Leber bei demselben. Arch. f. exp. Path. und Pharm., Bd. 21.

14. O. Minkowski: Über eine hereditäre, unter dem Bilde eines chronischen mit Urobilinurie, Splenomegalie und Nierensiderosis verlaufende Affektion. Congr. f. innere Med. 1900.
15. Minkowski-Baserin: Über den Eisengehalt der Galle bei Polycholie. Arch. f. exp. Path. und Pharm., Bd. 23.
16. F. Rosenthal: Über Pathogenese des Ikterus. Kraus-Brugsch, Erg. d. ges. Med., Bd. VI.
17. Rosenthal, Melchior, Licht: Kl. Wschr. 1926. 13. 1927. 44. Arch. f. exp. Path. und Pharm., Bd. 107, 115. Congr. f. innere Med. 1927.
18. G. Peters: Eisenablagerung in den Organen bei den verschiedenen Krankheiten. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 32.
19. G. Peters: Über Siderosis. Inaug. Diss. Kiel 1881.
20. v. Zaleski (Dorpat): Studien über die Leber. Zeitschr. f. phys. Chem., Bd. 10.
21. Bunge: Über die Assimilation des Eisens. Zeitschr. f. phys. Chem., Bd. 9, Bd. 13, Bd. 16, Bd. 17.
22. Dennstadt und Th. Rumpf: Chemische Zusammensetzung der Leber Med. Klinik, Bd. 58.
23. Lapicque und Guillemin: Verteilung des Eisens in den menschlichen Eingeweiden. Ref. i. Centralbl. f. Path. 1896.
24. W. F. Donath: Chemical iron analysis in organs. Ref. i. Centralbl. f. innere Med. 1927, Bd. 45.
25. W. Hueck: Aufnahme und Ausscheidung des Eisens im tierischen Organismus. Inaug. Diss. Rostock 1905.
26. W. Hueck: Pigmentstudien. Habilitationsschrift. Ziegl. Beitr., Bd. 54 (1912).
27. W. Hueck: Die pathologischen Pigmentierungen. Krehl-Marchand, Handb. d. allg. Path. III. 2.
28. Oidtmann: Die anorg. Bestandteile der Leber und Milz. Preisschr. Lünnich 1858. Ref. Zeitschr. f. phys. Chem., Bd. 20.
29. H. Stahel: Der Eisengehalt in Leber und Milz nach verschiedenen Krankheiten. Virchow-Arch., Bd. 85.
30. v. Bemmelen: Eisengehalt der Leber in einem Falle von Leukämie. Zeitschr. f. phys. Chem., Bd. 7.
31. L. Schwarz: Zur Frage der Eisenspeicherung und des Eisenstoffwechsels. Virchow-Arch. 188 u. 269. 23. Tagung der path. Gesellschaft in Wiesbaden.
32. M. B. Schmidt: Eisenstoffwechsel und Blutbildung. Sitzungsbericht d. physik. med. Gesellsch. 1913.
33. M. B. Schmidt: Milz und Leber und ihre Bedeutung für den Blutabbau. Ebda 1916.
34. M. B. Schmidt: Eisenstoffwechsel nach Milzausschaltung. 15. und 17. Tagung der deutsch. path. Gesellsch.
35. J. Nishimura: Vergleichende Untersuchungen über die mikrochem. Eisenreaktion in menschl. Lebern. Centralbl. f. allg. Path., Bd. 21.

36. Lepehne: Milz und Leber. Ein Beitrag zur Frage des hämolytischen Ikterus, zum Hämoglobin und Eisenstoffwehcsel. Ziegl. Beitr., Bd. 64.
37. Lepehne: Zerfall der roten Blutkörperchen beim Ikterus infektiosus. Ein weiterer Beitrag zur Frage des hämatogenen Ikterus, zum Hämoglobin und Eisenstoffwechsel. Ebda, Bd. 65.
38. G. Michaelis: Eisengehalt der Leber bei verschiedenen Krankheiten. Inaug. Diss. 1894.
39. C. Biondi: Experimentelle Untersuchungen über die Ablagerung von eisenhaltigem Pigment in der Leber. Ziegl. Beitr., Bd. 18.
40. Schurig: Über die Schicksale des Hämoglobins im Organismus. Arch. f. exp. Path. und Pharm. 41.
41. Ziegler: Zur Kenntnis der Eisenablagerung in verschiedenen Organen d. menschl. u. tier. Org. Ref. i. Centralbl. f. Path. 1894.
42. A. Bittorf: Pathologie der Nebenniere. 1908.
43. Lubarsch: Zur Entstehung der Gelbsucht. Berl. klin. Wschr. 1921.
44. Nägeli: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 1919.
45. Stühlen: Über den Eisengehalt verschiedener Organe bei anämischen Zuständen. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 18.
46. Neumann: Blut und Pigmente. Jena 1917. Beiträge zur Kenntnis der path. Pigmente. Virchow-Arch., Bd. 111.
47. Fahr: Lymphatischer Portalring und Hämoglobinstoffwechsel. Virch.-Arch., Bd. 246.
48. R. Rössle: Über verschiedene Formen der Eisenablagerung in der Leber. Verhandlungen der deutsch. path. Gesellsch. 1906.
49. Sysak: Eisenpigment in der Leber im Kindesalter bei Scharlach. Virchow-Arch., Bd. 252 u. 259.
50. P. Jacob: Histol. und exp. Untersuchungen über Siderosis. Inaug. Diss. 1895.
51 Sigmund: Demonstration ungewöhnlicher Eisenablagerungen. Ref. i. Centralbl. f. Path., Bd. 33.
52. Dick: Histol. Befunde bei hämolytischem Ikterus. Centralbl. f. Path. 1926.
53. Litwarew: Die Zerstörung der roten Blutkörperchen in der Milz und in der Leber unter normalen und path. Umständen. Virchow-Arch., Bd. 206.
54. C. Meyer: Über den Eisengehalt der Leberzellen des Rinderfötus des Kalbes und des erw. Rindes. Inaug. Diss. Dorpat 1890.
55. Silbermann: Ikterus neonatorum. Arch. f. Kinderklinik, Bd. 8.
56. Tirmann: Blutzerfall bei Diphtherie und akuter gelber Leberatrophie. Görbersdorfer Veröffentl. II.
57. Paltauf: Verhandl. d. path. Gesellsch. 1902.
58. R. Kretz: Hämosiderinpigmentierung der Leber und Leberzirrhose. Beitr. z. klin. Med. und Chir. (Wiener klin. Wschr.) Wien 1896.
59. R. Kretz: Störungen der Lebersekretion. Krehl-Marchand, Handb. d. allg. Path. II. 2.

60. Kodoma: Beiträge zur Pathogenese des Ikterus. Ziegl. Beitr., Bd. 73.
61. E. Leupold: Verhalten des Blutes bei steriler Autolyse mit besonderer Berücksichtigung der Entstehung von Hämosiderin. Ziegl. Beitr., Bd. 59.
62. A. J. Kunkel: Über das Vorkommen von Eisen nach Blutextravasaten. Zeitschr. f. phys. Chem., Bd. V.
63. K. W. Scholz: Zur Chemie des Hämosiderins. Ziegl. Beitr., Bd. 86.
64. Oberzimmer und L. Walker: Zur Kenntnis der hämoglobinogenen Pigmente. Virchow-Arch., Bd. 252.
65. K. Shimura: Exp. Untersuch. über die Ablagerung, Ausscheidung und Rückresorbtion des Hämoglobins im Organismus und dessen Beziehungen zur Eisenpigmentablagerung. Virch.-Arch., Bd. 251.
66. Brault et Gaillard: Arch. généralles de med. 1888.
67. Hanot et Chauffart: Revue de médicine. 1882.
Beide zitiert nach:
68. Nakano: Hämochromatose unter dem Bilde des Morbus Addissoni. M. M. W. 1914.
69. Sigmund Lipski: Über die physiologische und pathologische Siderose. Görbersdorfer Veröffentl. I. Stuttgart. 1898.
70. Calva Criado: Untersuchungen über den Hämoglobinabbau durch Gewebsextrakte. Biochemische Zeitschr. 164. 61. (1925.)

Die Anregung zu dieser Arbeit und die ständige Unterstützung während derselben verdanke ich Herrn Professor Bittorf. Ich danke ihm an dieser Stelle herzlichst dafür. Auch Herrn Professor von Falkenhausen danke ich für seine liebenswürdige Unterstützung bei meiner Arbeit.

Lebenslauf.

Ich, Maximilian Nicolai, bin am 19. Mai 1904 in Breslau geboren als Sohn des Kaufmanns Ernst Nicolai. Ich besuchte das König-Wilhelm-Gymnasium bis zum Herbst 1923, wo ich mein Abiturium bestand. Der damaligen schlechten wirtschaftlichen Verhältnisse wegen studierte ich zunächst Philosophie und Volkswirtschaft, um später in das Geschäft meines Vaters einzutreten. Im Herbst 1925 sattelte ich aber, einem alten Wunsche folgend, zur Medizin über und studierte das erste Semester in Innsbruck, danach in Breslau, bis ich im Frühjahr 1928 dort mein medizinisches Vorexamen ablegte. Danach studierte ich zwei Semester in Freiburg i. Br., dann wieder in Breslau, bis ich im Juli 1931 dort mein medizinisches Staatsexamen beendete.